

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Blutgerinnung bei enteraler und peritonealer Applikation von Thrombin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Barbara Homann

aus

Würzburg

1970

D 29

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität Erlangen

Dekan: Professor Dr. med. H. Valentin

Referent: Priv. Doz. Dr. med. R. Ottenjann

Korreferent: Professor Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 4. 1970

SONDERDRUCK AUS

Medizinische Klinik

WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

66. Jahrg. Nr. 36 · 3. September 1971 Seite 1193—1198

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN-BERLIN-WIEN

Blutgerinnung bei enteraler und peritonealer Applikation von Thrombin

B. Homann, W. Rösch, R. Ottenjann

Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. Demling) und Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Es wurde intraduodenal und intraperitoneal Thrombin verabreicht. Bestimmt wurden die Thrombinzeit und die Heparinrekalzifizierungszeit. Die Thrombinzeit blieb in allen Fällen unverändert. Die Heparinrekalzifizierungszeit dagegen wies eine für jede Applikationsart typische Verkürzung auf. Zugabe von Duodenalsaft führte über die Wirksamkeit gerinnungsaktiver Substanzen aus dem Pankreassekret zur Verstärkung der Reaktionen. Verdoppelung der Thrombindosis blieb ohne wesentlichen Einfluß auf die Meßergebnisse.

Im Jahre 1950 gelang es erstmalig Seegers und Mitarbeitern [31, 38], Prothrombin zu isolieren und daraus durch Stehenlassen in 25%iger Natriumcitratlösung Thrombin in kristalliner Form zu gewinnen. Damit wurde ein wichtiges Blutgerinnungsenzym rein hergestellt und therapeutischen Möglichkeiten zugänglich gemacht [1—6, 9—12, 14—18, 20, 22, 23, 27, 29, 30, 32, 34, 42, 44, 45, 46, 52].

Seitdem hat Thrombin seinen festen Platz in der Behandlung von Blutungen — sei es der parenchymatösen Sickerblutung oder der postoperativen Nachblutung. Es wird aber auch eingesetzt bei der konservativen Behandlung von Blutungen im gastroenteralen Bereich [4—6, 9, 12, 16, 17, 23, 27, 30, 50]. Man erwartet dabei von der Thrombinanwendung eine Veränderung der Gerinnbarkeit des strömenden Blutes im Sinne einer lokalen Hämostase.

Thrombin soll — intravasal verabreicht — eine gesteigerte intravasale Gerinnungsbereitschaft auslösen [37]. Gleichzeitig bedeutet Thrombinzufuhr Förderung der latenten Gerinnung.

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob sich die Gerinnbarkeit des Blutes nach intraperitonealer oder intraduodenaler Verabreichung von Thrombin ändert, ob also eine Resorption stattfindet — und ge-

gebenenfalls, ob diese Änderung der Gerinnbarkeit quantitativ erfaßbar ist.

Methodik

Bei 40 Patienten, die unter besonderer Berücksichtigung gastrointestinaler und hepatischer Leiden ausgewählt wurden, verabreichten wir Thrombin intraduodenal oder intraperitoneal.

Aus der Reihe der handelsüblichen Thrombinpräparate wurde für die intraperitoneale Verabreichung Topostasin® ausgewählt, ein rein kristallines Rinderthrombin. Für die intraduodenale Gabe wurde Velyn® verwendet — ein Präparat, das für orale Verabreichung gedacht ist und das aus reinem Rinderthrombin mit Lactose- und Pufferzusatz besteht.

Es wurden zwei mit A und B bezeichnete Untersuchungsreihen durchgeführt.

In der Reihe A wurde bei 30 nüchternen, liegenden Patienten unter Röntgenkontrolle [35] eine Duodenalsonde mit Perforation oberhalb der Olive ins untere Duodenalknie gelegt. Über diese Sonde wurden bei 15 Patienten je 3200 NIH-Einheiten¹⁾ Velyn®, jeweils in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht. Anschließend wurden bei jedem Patienten in Abständen von 15, 30, 45 und 60 Minuten Blut aus der Kubitalvene und Duodenalsaft über die Sonde entnommen.

Im Kontrollversuch wurde bei ebenfalls nüchternen Patienten in gleicher Weise die Duodenalsonde ge-

¹⁾ Die Standardisierung der Thrombin-Wirksamkeit geschieht in National-Institute-of-Health-Einheiten = NIH-Einheiten. Eine NIH-Einheit = Wirksamkeit von 0,0034 mg Thrombin auf 1 ml Standard-Fibrinogenlösung, die bei 37° C in 15 Minuten zur Gerinnung gebracht wird.

legt und dann — nach Instillation von physiologischer Kochsalzlösung ohne Velyn® — in gleichen Zeitabständen wie oben Blut und Duodenalsaft zur Untersuchung entnommen.

In der Versuchsreihe B wurde bei nüchternen Patienten, bei denen aus klinischen Gründen eine Laparoskopie durchgeführt wurde, bei der Laparoskopie eine Lösung von 3000 NIH-Einheiten Topostasin® in 10 ml Aqua bidestillata (fünf Patienten) oder in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung (fünf Patienten) großflächig über das Peritoneum verteilt. In den oben angeführten Zeitabständen wurde bei diesen Patienten Kubitalvenenblut zur Untersuchung entnommen.

Bestimmt wurden entsprechend der Fragestellung die Heparinrekalzifizierungszeit und die Thrombinzeit als Doppelbestimmungen.

Die Heparinrekalzifizierungszeit wurde nach Marbet u. Winterstein [25] gemessen unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung oder Duodenalsaft zum Testsystem. Die Testlösung bestand aus 0,1 ml Heparin ad 5,0 m/40 molare Calciumchloridlösung. Bei der Bestimmung wurden 0,5 ml Venenblut mit 0,5 ml Testlösung und 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 0,1 ml Duodenalsaft versetzt. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte im Wasserbad bei 37° C.

Die Thrombinzeit wurde nach Jürgens [19] ermittelt. Das Venenblut wurde zehn Minuten lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Vom überstehenden Plasma wurden 0,2 ml mit 0,2 ml Antithrombinreagenz versetzt und im Wasserbad bei 37° C gehalten. Die Zeit bis zum Auftreten des Fibringerinnsels wurde mit der Stoppuhr gemessen.

Bei intraduodenalem Applikationsmodus wurden Heparinrekalzifizierungszeit und Thrombinzeit ohne Zugabe von Thrombin zum Testsystem bestimmt.

Statistische Auswertung

Festgestellt wurden Mittelwert, Standardabweichung und Vertrauensgrenze nach dem Student-t-Test. In zwei- bzw. dreifacher Varianzanalyse wurden die Beziehungen zwischen den Doppelbestimmungen und die einzelnen Parameter der Versuchsanordnung genauer untersucht und eingegrenzt. Anschließend wurde mit dem Duncan-Test [43] die Signifikanz einzelner Meßergebnisse ermittelt. Dabei wurde — nach vorheriger Festsetzung für die statistische Auswertung der Meßergebnisse aus biologischen Populationen — nur eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 5\%$ als signifikant angesehen.

Meßergebnisse

1. Nach intraduodенaler Verabreichung von Thrombin erbringt die Bestimmung der Thrombinzeit zu keinem Meßzeitpunkt einen signifikanten Meßwertunterschied. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der verabreichten Dosis und von der Zugabe von Duodenalsaft zum Testsystem (Abbildungen 1a und 1b).

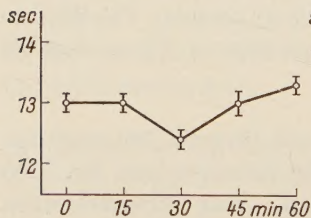


Abbildung 1a

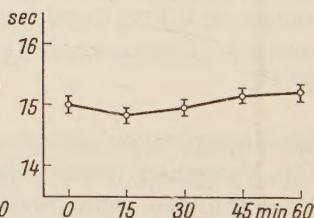
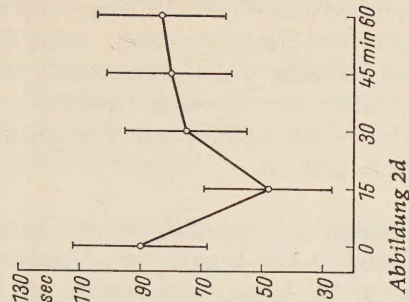
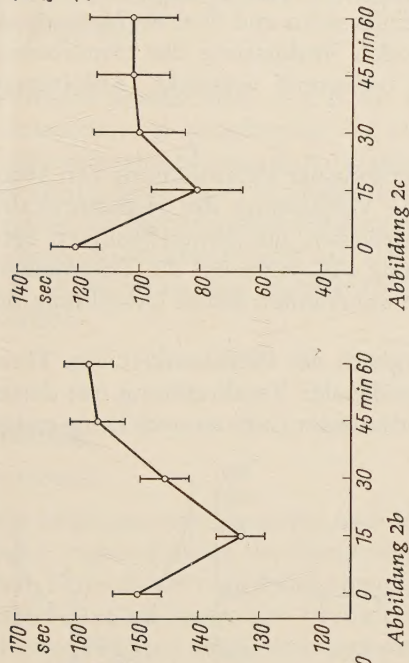
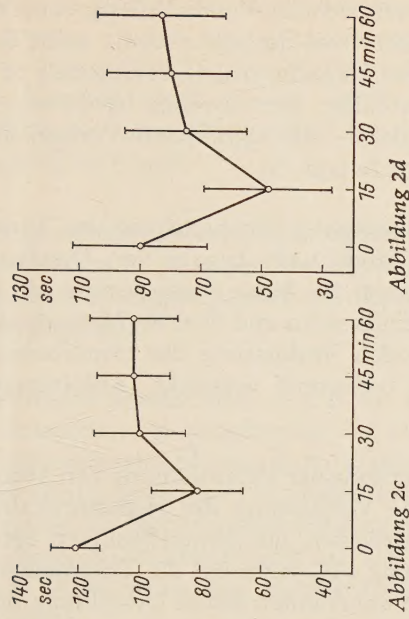
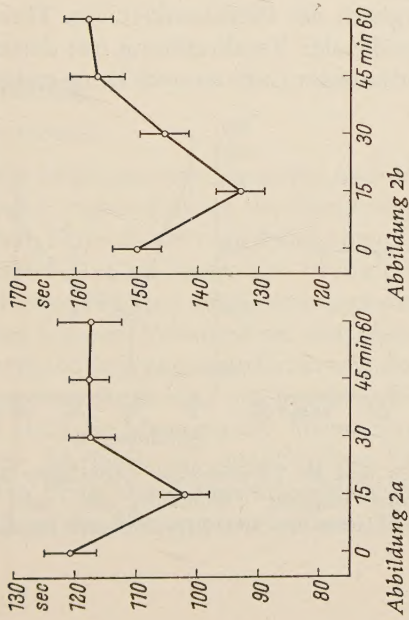


Abbildung 1b

Abbildungen 1a und 1b. Thrombinzeit nach intraduodенaler Verabreichung von 3200 NIH-Einheiten (Abbildung 1a) und 6400 NIH-Einheiten (Abbildung 1b) Verlyn®.



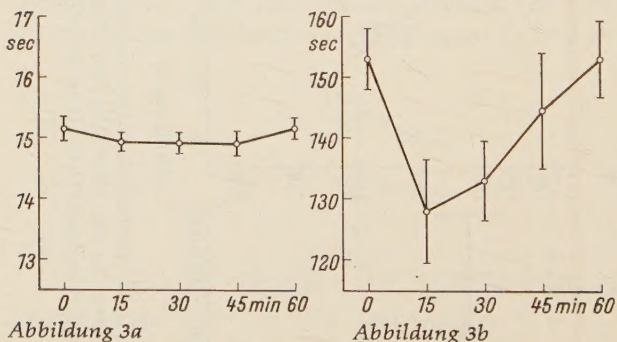
Abbildungen 2a bis 2d. Heparinrecalifizierungszeit ohne Zugabe von Duodenalsaft nach intraduodenaler Gabe von 3200 NIH-Einheiten (Abbildung 2a) und 6400 NIH-Einheiten (Abbildung 2b) Velyn®, mit Zugabe von Duodenalsaft bei 3200 NIH-Einheiten (Abbildung 2c) und 6400 NIH-Einheiten (Abbildung 2d) Velyn®.

2. Nach intraduodenaler Verabreichung von Thrombin in einfacher und doppelter Dosis weist die Bestimmung der Heparinrekalzifizierungszeit in allen untersuchten Fällen beim zweiten Meßwert — also nach 15 Minuten — eine signifikante Verkürzung auf (Abbildungen 2a und 2b).

3. Bei intraduodenaler Verabreichung von Thrombin wird dieser Effekt nach Zugabe von Duodenalsaft zum Testsystem im Sinne einer bereits im ersten Meßwert signifikanten und über die Versuchverlaufzeit anhaltenden Verkürzung der Heparinrekalzifizierungszeit bedeutend verstärkt (Abbildungen 2c und 2d).

4. Bei intraperitonealer Verabreichung von Thrombin läßt sich eine Verkürzung der Heparinrekalzifizierungszeit im zweiten und dritten Meßwert beobachten (Abbildung 3b), während die Thrombinzeit im wesentlichen unverändert bleibt (Abbildung 3a).

5. Beim Vergleich der Wirksamkeit von Thrombin nach intraduodenaler Verabreichung mit derjenigen nach intraperitonealer Gabe ist noch keine endgültige



Abbildungen 3a und 3b. Thrombinzeit (Abbildung 3a) und Heparinrekalzifizierungszeit (Abbildung 3b) nach intraperitonealer Instillation von 3000 NIH-Einheiten Topostasin®.

Aussage zu machen über die Bedeutung des Applikationsortes. Da sich bereits im Leerwert ein signifikanter Unterschied in den Meßwerten der beiden Versuchsreihen ergab, haben weitere festgestellte Signifikanzen keine Aussagekraft für die Beurteilung der gestellten Fragen.

6. Die jeweiligen Leerversuche wiesen keine signifikanten Unterschiede in den Meßergebnissen auf. Bei Doppelbestimmungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

7. In einigen Sonderfällen — z. B. bei der Lymphogranulomatose, bei Neoplasmen, bei Hepatopathien und Störungen im blutbildenden System, bei allergischer Diathese — fiel ein besonders markanter Kurvenverlauf der Heparinrekalzifizierungszeit auf. Bei allen diesen Krankheitsbildern ließ sich ein empfindlicheres Ansprechen auf verabreichtes Thrombin nachweisen.

Besprechung

Thrombinzeit

Um die Wirkung von Thrombin nach intraduodener und intraperitonealer Verabreichung zu erfassen, wurden Thrombinzeit [19] und Heparinrekalzifizierungszeit [25] im Venenblut bestimmt, weil damit verschiedene Phasen des Gerinnungsvorgangs erfaßt werden können. Während mit der Messung der Heparinrekalzifizierungszeit die Summe der aktiven Gerinnungsvorgänge im strömenden Blut ermittelt wird, stellt die Messung der Thrombinzeit eine spezifische Methode zur quantitativen Erfassung der zweiten Phase des Gerinnungsablaufs dar, der Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin [13].

Heparinrekalzifizierungszeit

Die Heparinrekalzifizierungszeitbestimmung erfaßt im Blut den Gerinnungsvorgang als solchen von der ersten bis zur letzten Stufe. Sie reagiert sehr empfindlich und deckt kleinste Gerinnungsdefekte auf. Besonders in der Form der Mikromethode ist sie auch geeignet, Hinweise auf die Art der Störung im Gerinnungsablauf zu geben [25, 48]. Je größer nach Reinigung des Blutes von einzelnen Gerinnungsfaktoren die Veränderung der Heparinrekalzifizierungszeit ist, desto „weiter vorn“ im Gerinnungsschema (Tabelle 1) liegt die Störung [48].

Bei unserer Versuchsanordnung wurde aktives Thrombin verabreicht. Es wurde also im Rahmen des Gerinnungsschemas die Vorphase sozusagen übersprungen und gleich die Endstufe der ersten Phase geschaffen. Da sich danach die Heparinrekalzifizierungszeit im ungereinigten Blut änderte, darf angenommen werden, daß durch das verabreichte Thrombin im strömenden Blut Gerinnungsvorgänge ausgelöst worden sind.

Bei der Frage nach der Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse in quantitativer Hinsicht spielen milieubedingte Faktoren am Applikationsort eine wesentliche Rolle. Sie machen eine Wirkung des verabreichten Gerinnungsenzyms erst möglich oder unmöglich.

pH

Das pH der intraperitonealen Flüssigkeit liegt unter normalen Verhältnissen wie das des Blutes bei 7,4

Vorphase

1. Phase:	Prothrombin	— — — —	Thrombin
2. Phase:	Fibrinogen	— — — —	Fibrin
3. Phase:			Retraktion

Tabelle 1. Gerinnungsschema

[36]. Verabreichtes Thrombin dürfte hier also die gleiche Wirksamkeit entfalten können wie im Blut selbst. Schwankungen des pH kommen im Peritonealraum als geschlossenem, bakterienfreiem, sterilem Raum höchst selten vor.

Anders liegen die Verhältnisse im Duodenum, vor allem im unteren Duodenalknie. Dort schwankt das Milieu hinsichtlich des pH-Wertes dauernd. Magensaftentleerung [33, 36] ins Duodenum bedeutet eine Verschiebung zum sauren, Pankreassekretion hingegen zum alkalischen Bereich [36]. Im unteren Duodenalknie herrscht durchschnittlich ein pH von etwa 4 bis 5 beim Gesunden. Damit liegt hier das pH normalerweise in der Nähe des isoelektrischen Punktes von Thrombin (pH 4,1). Thrombin kann ausgefällt werden, wird dadurch chemisch inaktiv und als Ballaststoff mit der Peristaltik entfernt.

Weiter ist bekannt, daß die hämostyptische Wirksamkeit von Thrombin reversibel stark eingeschränkt wird im stark sauren oder stark alkalischen pH-Bereich [7].

Im gesunden Duodenum herrschen — bedingt durch die bakterizide Wirkung des Magensaftes — sterile Verhältnisse [36]. Kommt es zu Störungen in der Produktion oder der Entleerung des Magensaftes, dann können sich auch im Duodenum Bakterien ansiedeln. In solchen Ausnahmefällen könnte die Wirkung von Thrombin unmöglich werden. Bei Hyperchlorhydrie hingegen muß damit gerechnet werden, daß ein Teil des verabreichten Thrombins bei unzureichender Pufferung im Wirkungsbereich in der Nähe des isoelektrischen Punktes ausfällt und damit seine Wirksamkeit verliert. Zusätzlich bestehende Hyperperistaltik sorgt für schnellen Abtransport des

noch vorhandenen Thrombins, bevor es wirksam werden kann.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir nach intra-duodenaler und intraperitonealer Verabreichung von Thrombin im Venenblut eine Veränderung der Heparinrekalzifizierungszeit. Es muß also eine Resorption stattgefunden haben.

Resorption als Ganzes oder über Spaltprodukte

Es ist bekannt, daß z. B. ins Duodenum gegebene Gerinnungsfaktoren grundsätzlich dort resorbiert werden können [41]. Da Thrombinspaltprodukte die gerinnungsfördernde Eigenschaft des Ausgangsmoleküls verlieren [7], muß zunächst daran gedacht werden, daß Thrombin als Ganzes die Resorptionsfläche passieren kann. Es wäre aber auch denkbar, daß Spaltprodukte von Thrombin resorbiert werden, die zwar selbst keine gerinnungsfördernden Fähigkeiten haben, aber vielleicht in der Lage sind, Thrombinneubildung im Gewebe oder aus den Blutplättchen zu veranlassen [47, 49]. Die Meinungen gehen in dieser Frage auseinander. Einerseits konnte z. B. im Tierversuch nachgewiesen werden, daß Auftauchen von Thrombin im Blut — etwa vergleichbar der Resorption von verabreichtem Thrombin in unseren Versuchen — einen Zerfall von Blutplättchen bewirkt [37]. Das bedeutet praktisch eine Freisetzung des Plättchenfaktors 3 und damit Einleitung eines Gerinnungsvorgangs. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß Zuführung von Thrombin eine Reaktion auslösen kann, die über seine Wirkung als Autokatalysator und mit Hilfe von Akzeleratoren lawinenartige Thrombinneubildung zur Folge hat [4, 8, 47, 49].

Zusätzlich ist folgendes zu überlegen [47]: Da die Thrombinzeit gleich bleibt, sollte man erwarten, daß im Vordergrund der Thrombinwirkung die Aktivie-

rung von Gerinnungsvorgängen — z. B. über den Faktor IX — steht.

Inaktivierung

Thrombin kann sicher überall im Körper inaktiviert werden; denn Antithrombine sind nicht nur im Blut [47, 50], sondern auch in der interstitiellen Flüssigkeit vorhanden. Wenn man davon ausgeht, daß intraperitoneal verabreichtes Thrombin durch Resorption in Blut und Lymphe gelangt und damit auch in die interstitielle Flüssigkeit, dann darf man annehmen, daß es bei dieser Applikationsort zu einer allgemeinen Aktivierung von Gerinnungsvorgängen kommt. Dabei ist es nicht so wichtig, ob diese Vorgänge vom Thrombin selbst oder von gerinnungswirksamen Thrombinbruchstücken ausgelöst werden. Wesentlich bei dieser Überlegung wäre nur, daß auf diese Weise auch das im extrazellulären Raum vorhandene Prothrombin zu Thrombin umgewandelt werden kann.

Verweildauer

Die Abhängigkeit der oberen beschriebenen Reaktionen von der Größe der Resorptionsfläche und der Verweildauer des Thrombininstillats am Applikationsort darf als sicher und wesentlich angesehen werden. Um eine größere Verweildauer zu erreichen, wurden deswegen in unseren Versuchsreihen alle Untersuchungen am liegenden Patienten durchgeführt.

Größe der Resorptionsfläche

Eine Abhängigkeit der Thrombinwirkung von der Größe der Resorptionsfläche schien sich zunächst beim Vergleich der Meßergebnisse nach intraduodenaler und nach intraperitonealer Verabreichung zu ergeben. Der sich anbietende Einwand gegen diese

Feststellung, daß nämlich die physiologischen Verhältnisse in den beiden Applikationsräumen unterschiedlich sind, ist sicher berechtigt. Andererseits zeigte sich, daß Steigerung der verabreichten Dosis bei intraduodenaler Applikation nicht zu einer Verstärkung der beobachteten Reaktionen führte. Ob man aber auf Grund dieser Feststellungen von einer „Grenzresorptionskapazität“ sprechen sollte, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Besondere Krankheitsgruppen

Nicht in das Schema passende Reaktionen im Sinne einer Verkürzung der Heparinrekalzifizierungszeit fanden sich bei einzelnen besonderen Krankheitsgruppen: bei der Lymphogranulomatose, der allergischen Diathese, beim Karzinom u. ä. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren gemacht, wobei vorläufig noch offen ist, ob Gewebeerfall bei Tumoren oder Histaminanfall bei allergischen Reaktionen Ursache der veränderten Reaktion sind [8, 26, 28, 39, 40].

Wirkung von Duodenalsaft

Besonders interessant war unsere Feststellung, daß Zugabe von Duodenalsaft zum Testsystem zum Teil erhebliche Veränderungen der Heparinrekalzifizierungszeit im Sinne einer Verkürzung bewirkt.

Duodenalsaft im unteren Duodenalknie, unserem Meßpunkt, enthält in erster Linie alle aus dem Pankreas stammenden Enzyme und Galle, die selbstverständlich mit Magensaft vermischt sind. Alle Pankreasenzyme sind Phosphatide bzw. Phospholipide und als solche gerinnungsfördernde Substanzen [7, 8, 24, 31, 39, 51]. Auch der Gallenfarbstoff Bilirubin hat diese Eigenschaft, wie aus Untersuchungen über die Wirkung von Bilirubin auf die Blutgerinnung bei

Hepatitis hervorgeht [21]. Solche gerinnungsfördernden „kinasewirksamen“ Substanzen finden sich auch im strömenden Blut, z. B. Histamin, das bei Reaktionen im Rahmen der allergischen Diathese vermehrt freigesetzt wird [8, 27, 28, 39, 40]. Vermehrter Gewebeerfall, wie er beim Karzinom oder auch beim Lymphogranulom besteht, bedeutet vermehrte Freisetzung von Gewebsthrombokinasen und damit gesteigerte Gerinnungsaktivität.

Thromboseneigung

Wenn man davon ausgeht, daß mit einiger Wahrscheinlichkeit ein Teil des von uns ins Duodenum gebrachten Thrombins — sei es chemisch durch isoelektrische Ausfällung, sei es mechanisch durch Abfließen mit der Peristaltik — am Ort der Applikation verlorenging, daß aber trotzdem Veränderungen im Gerinnungssystem festzustellen waren, dann müssen die Veränderungen dem Rest des verabreichten Thrombins zugeschrieben werden. Sie hielten sich im Bereich der Toleranzgrenze, vor allem bei duodenaler Verabreichung. Das bedeutet, daß kein Anhalt für erhöhte Thromboseneigung bei den untersuchten Patienten zu beobachten war. Auch bei Dosierung von 6400 NIH-Einheiten Velyn[®], d. h. bei Verdoppelung der Erstdosis, ließ sich keine weitere Steigerung der Gerinnungsaktivität im strömenden Blut nachweisen.

Etwas zurückhaltender ist das Bild nach intraperitonealer Instillation von Thrombin zu beurteilen. Es ließ sich — übereinstimmend mit anderen Autoren [38] — eine sehr starke Reaktion nach der Verabreichung beobachten. Eine weitere Dosissteigerung halten wir daher bei dieser Applikationsform für möglicherweise gefährlich.

Hohe Dosierung

So sehr geeignet Thrombin als lokales Hämostyptikum auch sein mag — beim Versuch, ein blutendes Duodenalulkus damit zu behandeln, sollte man sich über die lokalen Bedingungen klar sein. Man muß daran denken, daß, bedingt durch Wegtransport bei Hyperperistaltik oder durch Ausfällung des Thrombins bei Hyperchlorhydrie, nur ein Teil des verabreichten Mittels wirksam wird, zumal die Resorptionsfläche klein ist. Es muß also, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, hoch dosiert werden. Bei Patienten mit Hypochlorhydrie ist zu bedenken, daß die gerinnungsfördernde Wirkung von Thrombin abnimmt, wenn sich das pH in den alkalischen Bereich verschiebt [7]. Auch in diesen Fällen wäre also eine hohe Dosierung anzusetzen.

Kontraindikationen

Gefährlich wird Thrombinverabreichung bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Fibrinogenmangel oder gar bei Afibrinogenämie. Hier könnte Thrombinverabreichung eine unter Umständen akute Verschlechterung des bestehenden Zustands im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie herbeiführen.

Parenteral and intraperitoneal application of thrombin

Since its isolation in 1950 thrombin has been used widely in the treatment of oozing and bleeding after operation. When given intravascularly it increases coagulation. Until now it was unknown whether or not thrombin is absorbed from the gastrointestinal tract. — Thrombin was given to patients intraduodenally and intraperitoneally. Thrombin time and heparin-recalcification time were determined. The thrombin time remained in all cases unchanged while the heparin-recalcification time was shortened depending on the route of administration of thrombin. Addition of duodenal juice increased the reaction by means of the coagulation-promoting factors in the pancreatic secretions. Doubling of the dose of thrombin did not influence the results.

Literatur

1. Barnett, C., S. Cohen: The management of massive esophageal hemorrhage with tamponade and thrombin. *Gastroenterology* 13 (1949), 144.
2. Behringwerke, Referat: Thrombin zur lokalen Blutstillung (1967).
3. Brushe, K. A.: Topostasin-Schaum zur örtlichen Blutstillung. *Chirurg* 30 (1959), 220.
4. Cantor, M. G., R. P. Reynolds: *Gastrointestinal obstruction*. Williams and Williams, Baltimore 1957.
5. Daly, B. M.: Use of buffer thrombin in treatment of gastric hemorrhage. Preliminary report. *Arch. Surg.* 55 (1947), 208.
6. Demling, L.: *Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten*. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1961.
7. Deutsch, E.: *Blutgerinnungsfaktoren*. F. Deuticke, Wien 1955.
8. Deutsch, E.: *Blood clottings factors*. Pergamon Press, London-New York-Paris-Los Angeles 1958.
9. Edmunds, V.: Diagnosis and management of peptic ulcer. *Brit. J. clin. Pract.* 13 (1959), 803.
10. Frohn, R.: (unveröffentl.)
11. Glas, A.: Blutstillungen mit Topostasin bei neurochirurgischen Eingriffen. *Dtsch. med. Wschr.* 84 (1959), 266.
12. Gray, S. J.: The management of patients with massive hemorrhage from peptic ulcer. *Med. Clin. N. Amer.* 31 (1947), 1121.
13. Hallmann, L.: *Klinische Chemie und Mikroskopie*. G. Thieme, Stuttgart 1968.
14. Hechelmann, H.: Blutstillung mit Topostasin in der Chirurgie. *Ärzt. Prax.* 8 (1956), 15.
15. Heilmeyer, L.: *Rezepttaschenbuch mit ausgewählten Hinweisen auf die nicht medikamentöse Therapie*, 12. Aufl. G. Fischer, Stuttgart 1966.
16. Hoffmann-La Roche: *Merkblatt und Sammelreferat Topostasin* (1968).
17. Holmann, C. W.: Treatment of bleeding peptic ulcer. *Surgery* 23 (1948), 405.
18. Jaethe, K.: Topostasin, ein neuartiges Haemostypticum. *Ther. d. Gegenw.* 94 (1955), 223.
19. Jürgens, J.: Über das Verhalten antithrombotischer Substanzen bei Erkrankungen der Leber. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 200 (1952), 67.
20. Kenamore, B., G. Elliot: The control of esophageal hemorrhage by pneumatic tamponade and thrombin. *Gastroenterology* 13 (1949), 73.

21. *Künzer, W., D. Ohling*: Gerinnungsstudien bei Kindern. X. Mitteilung: Bilirubin und Blutgerinnung. *Ann. Paediat.* 192 (1959), 52.
22. *Kürth, P.*: Erfahrungen mit einem neuartigen Haemostypticum in der HNO. *Z. Laryng. Rhinol.* 39 (1969), 754.
23. *Kuschinsky, G.*: Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung. G. Thieme, Stuttgart 1966.
24. *Leuthard, L.*: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 15. Aufl. De Gruyter, Berlin 1963.
25. *Marbet, R., A. Winterstein*: Der Heparin-Toleranz-Test. *Ärztl. Forsch.* 9/10 (1955), 460.
26. *Marvin, H., M. Murray, S. A. Johnson, W. H. Seegers*: Relationship of certain antihistamine drugs to the activation of purified thrombin. *Amer. J. Physiol.* 178 (1954), 10.
27. *Matthes, M.*: Das Thrombin im Rahmen der modernen Blutstillung. *Med. Klin.* 48 (1933), 1483.
28. *Murray, M., S. A. Johnson, W. H. Seegers*: Activation of purified prothrombin in association with synthetic organic compounds and platelet extract. *Science* 119 (1954), 293.
29. *Ohling, A. G.*: Anwendung von Topostasin-Schaum als neues Haemostypticum. *Münch. med. Wschr.* 99 (1967), 116.
30. *Ottenjann, R., H. Tomatis, W. Steger*: Zur Wirksamkeit von Schluckthrombin. *Med. Klin.* 62 (1967), 1751.
31. *Owren, P. A.*: Die Blutgerinnung. In: *Handb. der ges. Hämatologie*, 2. Bd., Teil II, 1. Halbbd., S. 509. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959.
32. *Patton, Th. B., Ch. G. Johnston*: A method for control of bleeding from esophageal varicosis. *Arch. Surg.* 59 (1949), 502.
33. *Pritchard, M. H.*: A general method for estimating the properties of antacids. *GUT* 8 (1967), 73.
34. *Rüdiger, W.*: Örtliche Blutstillung und Blutungsprophylaxe mit Topostasin im HNO-Bereich. *Medizinische* 29/30 (1954), 1006.
35. *Schatzky, R.*: Roentgenologic examination in patients with bleeding from gastrointestinal tract. *New. Engl. J. Med.* 235 (1946), 783.
36. *Schneider, M.*: Einführung in die Physiologie des Menschen, 15. Aufl. Springer, Berlin 1966.
37. *Schröder, H., G. Hauck, U. Piper*: Auswirkungen experimentell erzeugter schwerer Gerinnungsdefekte des Blutes in vivo. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Vol. III, Nr. 5/6 (1962), 538.
38. *Seegers, W. H.*: Prothrombin. Harvard University Press, Cambridge/Massachusetts 1962.

39. *Seegers, W. H., S. A. Johnson, C. Fell, N. Alkjersig*: Activation of purified prothrombin with platelets combined with various crude biochemical preparations. *Amer. J. Physiol.* 178 (1954), 1.
40. *Seegers, W. H., M. Murray, S. A. Johnson*: Relationship of certain antihistamine drugs to activation of purified prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 178 (1954), 10.
41. *Ströder, J., H. Göltner*: Zur Frage der Resorption von Gerinnungsfaktoren im frühen Säuglingsalter. *Wien. Klin. Wschr.* 78 (1966), 695.
42. *Thies, H. A.*: Örtliche Blutstillung mit dem Gerinnungsferment Thrombin. *Medizinische* 6 (1953), 187.
43. *Weber, E.*: Grundriß der biologischen Statistik, 6. Aufl. G. Fischer, Stuttgart 1967.
44. *Wechsler, L., S. G. Odle*: Management of profuse bleeding from peptic ulcer. *Amer. J. dig. Dis.* 17 (1950), 276.
45. *Welch, G. S., A. M. Ynich*: The problem for surgery in the treatment of massive hemorrhage of ulcer origin. *Surg. Gynec. Obstet.* 70 (1940), 642.
46. *Williams, J. P., K. Plummer, J. O. Burke*: Hereditary hemorrhagic teleangiectasia with intestinal bleeding. *Gastroenterology* 12 (1949), 988.
47. *Witte, S.*: Pers. Mitt.
48. *Witte, S.*: Über die Blutgerinnung. *Medizinische Grundlagenforschung*, Bd. II. G. Thieme, Stuttgart 1960.
49. *Witte, S.*: Das extravasale Verhalten von Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie. *Klin. Wschr.* 44 (1966), 2245.
50. *Witte, S., D. Bressel*: Über Gerinnungsfaktoren in der Cantharidenblasenflüssigkeit. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 205 (1958), 200.
51. *Witte, S., K. Heinkel, N. Henning*: Das Verhalten der Blutgerinnung während der Äthionin-Pankreatitis der Ratte. *Z. ges. exp. Med.* 121 (1953), 228.
52. *Zitzelawsky, M. K.*: Prostatektomien unter Anwendung von Thrombin. *Med. Klin.* 52 (1957), 462.

Sonderdruckanforderungen an Priv.-Doz. Dr. R. Ottenjann, 62 Wiesbaden, Aukamm-Allee 3, Deutsche Klinik f. Diagnostik; Anschrift der Mitautoren: Dr. B. Homann, Dr. W. Rösch, Med. Univ.-Klinik, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12.

Lebenslauf

Am 9.3.1943 wurde ich, Barbara Homann, als erste Tochter des Facharztes für Chirurgie Dr. med. Dr. phil. Wilhelm Homann und seiner Ehefrau Katharina, geb. Stangl, in Würzburg geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich in Würzburg und Erlangen die Volksschule. 1962 verließ ich das Städtische Realgymnasium in Erlangen mit dem Reifezeugnis.

Seit Wintersemester 1962 studiere ich Medizin. Mein Weg führte mich von Erlangen über München und Innsbruck nach Würzburg. Dort schloß ich am 13. 12. 1968 mein Medizinstudium mit der Ärztlichen Prüfung, dem medizinischen Staatsexamen ab.

Meine Mutter verstarb am 27.6.1958.

Mein Berufsziel ist der Facharzt für Anaesthesiologie.

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt zu haben.

Von einer anderen Seite habe ich ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung nicht erhalten.

Barbara Homann

